Zur Kenntnis

der

Griess'schen γ-Diamidobenzoësäure

und über die

Verbindungen derselben mit Zuckerarten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

(Sektion II)

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bruno Schilling

aus Celle (Hannover).

Eingereicht am 12. Juni 1899. — Tag der mündlichen Prüfung 7. Juli 1899.

München

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse Nr. 1

1899.

Zur Kenntnis
der
Griess'schen γ-Diamidobenzoësäure
und über die
Verbindungen derselben mit Zuckerarten.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen philosophischen Fakultät
(Sektion II)
der
Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Bruno Schilling
aus Celle (Hannover).

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Eingereicht am 12. Juni 1899. — Tag der mündlichen Prüfung 7. Juli 1899.

München
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse Nr. 1
1899.

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

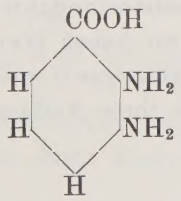
https://archive.org/details/IA41548318_0147

Die vorliegende Arbeit führte ich auf Anregung und unter der sehr liebenswürdigen Leitung des Herrn Professor Dr. C. J. Lintner im gährungs-chemischen Laboratorium der Kgl. bayer. techn. Hochschule zu München aus.

Ich sage meinem hochverehrten Lehrer für das mir bewiesene Interesse und freundliche Entgegenkommen auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank.

Während das Phenylhydrazin Emil Fischers bekanntlich ein vorzügliches Mittel abgiebt zur Erkennung gewisser Zuckerarten, insbesondere der Monosaccharide, so gewährt es doch bei anderen Zuckerarten nicht die erwünschte Sicherheit. Letztere wird namentlich vermisst, wenn es sich darum handelt, Maltose und Isomaltose unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten der Stärke nachzuweisen. Emil Fischer[1]) teilt selbst mit, synthetisches Isomaltosazon, mit der halben Menge Maltosazon in wässriger Lösung umkrystallisiert, verändere die Eigenschaften des letzteren so stark, dass es nicht mehr wiedererkannt wird. Diese Thatsache hat denn auch dazu geführt, dass die Existenz der von C. J. Lintner und G. Düll unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten der Stärke nachgewiesenen Isomaltose in Zweifel gezogen wurde. Wenn nun auch noch andere als auf das Osazon sich erstreckende Beobachtungen für die Existenz der hydrolytischen Isomaltose sprechen und Lintner und Düll sich nicht begnügt haben, ihre Produkte nur durch das Osazon zu charakterisieren, so wird man, wie Lintner[2]) selbst zugiebt, über die Natur der Isomaltose doch dann erst zu völliger Klarheit durchdringen, wenn es gelingt, neue, wohldefinierte Verbindungen dieses Körpers darzustellen.

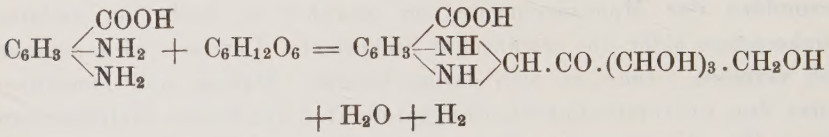
Die Absicht, zu solchen Verbindungen der Maltose und Isomaltose zu gelangen, welche weniger leicht veränderlich sind als die Osazone und sich daher eher zur Charakterisierung dieser Zuckerarten eignen, schien sich durch die Kondensation dieser Zuckerarten mit der γ-Diamidobenzoësäure von Griess:



verwirklichen zu lassen.

1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1895, 28, 3024.
2) Chem. Ztg. 1897, 21, 737.

P. Griess und G. Harrow haben solche Kondensationsprodukte der γ-Diamidobenzoësäure mit Dextrose, Maltose, Arabinose und Galaktose erhalten und beschrieben [1]). Nach ihren Ausführungen sollen sich diese Verbindungen durch gute Krystallisationsfähigkeit auszeichnen, dabei leicht gebildet werden und auch leicht durch Umkrystallisieren gereinigt werden können. Bezüglich der Konstitution und Bildung haben sie folgende Bildungsgleichung z. B. für die Dextrose aufgestellt:



so dass man an eine ähnliche Oxydationswirkung auf die der Aldehydgruppe benachbarte Alkoholgruppe denken könnte, wie bei der Einwirkung von Phenylhydrazin im Überschuss auf die verschiedenen Zuckerarten, ohne dass allerdings, wie bei der Osazonbildung, ein zweites Molekül γ-Diamidobenzoësäure in Reaktion tritt. Einen Beweis für diese Konstitution führen sie nicht an. — Über den Verbleib des der Gleichung nach sich abspaltenden Wasserstoffs sagen sie aus, dass derselbe nicht im freien Zustande aufträte, sondern zur Bildung von Substanzen verwendet würde, die in der Mutterlauge gelöst bleiben, deren Untersuchung aber wegen der gummiartigen Beschaffenheit schwierig ist. Als besondere Eigenschaften dieser Verbindungen führen sie an, dass sie sich wie starke Amidosäuren verhalten, indem sie sich sowohl mit Basen als auch mit Säuren verbinden zu Körpern, die sich allerdings weder durch gutes Krystallisationsvermögen noch durch Schwerlöslichkeit auszeichnen, dass sie Lackmuslösung schwach röten, die Ebene des polarisierten Lichts in saurer und alkalischer Lösung drehen, Fehling'sche Lösung aber nicht zu reduzieren vermögen.

Über ähnliche Kondensationsprodukte finden sich auch schon Angaben in der Literatur. So haben Griess und Harrow selbst aus o-Phenylendiamin und Dextrose [2]) nicht weniger wie vier Verbindungen erhalten, die nach ihrer Auffassung folgendermassen konstituiert sind:

---

1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1887, **20**, 281, 2210, 3117.
2) l. c. 2205.

1. Digluco-o-Diamidobenzol:

$$C_6H_4\begin{cases}N = C_6H_{12}O_5\\N = C_6H_{12}O_5\end{cases} + 2H_2O,$$

bezw. $$C_6H_4\begin{cases}N = C_6H_{10}O_5\\N = C_6H_{10}O_5\end{cases} + 2H_2O.$$

2. Anhydrogluco-o-Diamidobenzol:

$$C_6H_4\begin{cases}N = CH\\N = C\,(CHOH)_3 \,.\, CH_2OH\end{cases} + 2H_2O.$$

3. Gluco-o-Diamidobenzol:

$$C_6H_4\begin{cases}NH\\NH\end{cases}CH \,.\, CO \,.\, (CHOH)_3\, CH_2OH.$$

4. Über dieses Produkt geben die Verfasser nichts Näheres an.

Die erste Verbindung soll sich aus den beiden Komponenten in neutraler wässriger Lösung, die letzten drei in schwach saurer Lösung bilden.

Verbindungen der Konstitution 3 teilen dieselben Verfasser später auch noch von der Arabinose und Galaktose mit[1]).

Weiterhin liegen Verbindungen vor von Dextrose und Arabinose mit m-p-Toluylendiamin und zwar haben diese ebenfalls Griess und Harrow dargestellt und beschrieben[2]). Sie erhielten dieselben in wässriger Lösung und nahmen für sie, z. B. die Dextroseverbindung, ebenfalls die analoge Konstitution an:

$$C_6H_3(CH_3)\begin{cases}NH\\NH\end{cases}CH \,.\, CO \,.\, (CHOH)_3 \,.\, CH_2OH.$$

O. Hinsberg[3]) hat Dextrose mit m-p-Toluylendiamin in alkoholischer Lösung zusammengebracht und eine Verbindung erhalten, für die er folgende Zusammensetzung annimmt:

$$C_6H_3(CH_3)\begin{cases}N = C_6H_{12}O_5\\N = C_6H_{12}O_5\end{cases}$$

Bezüglich des Anhydro-gluco-o-Diamidobenzol Griess' und Harrows sei auch auf eine kurze Notiz Emil Fischers[4]) hingewiesen,

1) l. c. 3111.
2) l. c. 2209, 3114.
3) l. c. 495.
4) l. c. 1889, 22, 92.

der in der Bildung dieses Körpers eine solche Oxydationswirkung auf die der Aldehydgruppe benachbarte sekundäre Alkoholgruppe sieht, von der oben schon die Rede war.

Hinsberg und Funcke[1]) sprechen die Vermutung aus, dass das Kondensationsprodukt Griess' und Harrows aus o-Phenylendiamin und Dextrose ein Benzimidazolderivat sei, ohne aber näher darauf einzugehen.

Von diesen Verbindungen ist wohl nur die, die Hinsberg aus Dextrose und m-p-Toluylendiamin in alkoholischer Lösung erhalten hat, so gut wie bewiesen anzusehen, da sie sich nach seiner Angabe sehr leicht und in quantitativer Ausbeute, d. h. aus einem Molekül Toluylendiamin und zwei Molekülen Dextrose bildet. Für die anderen Verbindungen geben Griess und Harrow keinen Konstitutionsbeweis an. Es erschien daher als eine nicht uninterressante Aufgabe, zunächst die γ-Diamidobenzoësäure und ihre Kondensationsprodukte mit Maltose, Dextrose und eventuell Isomaltose einer neuen, eingehenden Untersuchung bezüglich ihrer Darstellung, Eigenschaften, Ausbeuteverhältnisse und Konstitution und dann auch auf allgemeine Anwendbarkeit zu unterwerfen.

P. Griess und Harrow haben zwar die Fortsetzung ihrer Untersuchungen angekündigt, es wurde aber seitdem nichts mehr über den Gegenstand veröffentlicht.

Zunächst war die Beschaffung des Ausgangsmaterials, der γ-Diamidobenzoësäure, mit nicht unerheblichen Schwierigkeiten verbunden; auf einige Wege, auf dem sie von Griess erhalten wurde, wie sie fernerhin die Untersuchungen von Rieche, Kayser und Hübner vorgezeichnet haben, sei kurz eingegangen und dann eine ausgearbeitete Darstellungsmethode, im wesentlichen nach Kayser, angefügt.

Zum Schluss wurden auch einige Kondensationsversuche mit der als Nebenprodukt gewonnenen m-p-Diamidobenzoësäure angestellt.

I. Darstellung und Eigenschaften der γ-Diamidobenzoësäure.

Die Diamidobenzoësäuren, und zwar drei der der Theorie nach verlangten sechs Diamidobenzoësäuren, hat Griess zugleich erhalten und beschrieben[2]). Er ging zur Darstellung derselben von der Ur-

1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1893, **26**, 3093.

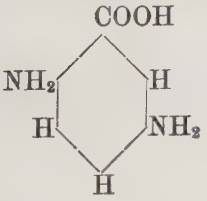
2) Journal f. pr. Chemie (2) V. 227. Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1868, **2**, 435, 1872, **5**, 199.

amidobenzoësäure aus, die er anfangs neben anderen Produkten bei der Einwirkung von Cyan auf eine alkoholische Lösung von m-Amidobenzoësäure [1]), später durch vorsichtiges Zusammenschmelzen von Harnstoff und m-Amidobenzoësäure [2]) und auch nach dem Vorgange Menschutkins [3]) durch Zusammenbringen der wässrigen Lösungen von cyansaurem Kali und salzsaurer Amidobenzoësäure erhalten hat.

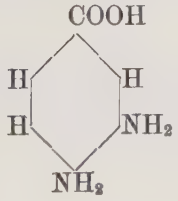
Die Zusammensetzung der Uramidobenzoësäure ist:

$$C_8H_8N_2O_3 = C_6H_4\begin{cases}COOH & (1.)\\ N.H.CO.NH_2 & (3.)\end{cases}$$

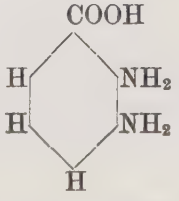
Durch Eintragen dieser Säure in rauchende Salpetersäure hat Griess drei isomere Dinitrouramidobenzoësäuren erhalten, für welche er die zusammengesetzte Formel $C_8H_6(NO_2)_2N_2O_3$ ermittelte. Dass drei isomere Säuren vorlagen, fand Griess, als er die Nitrierungsprodukte mit wässrigem Ammoniak längere Zeit im Sieden erhielt und dadurch unter Abspaltung von Salpetersäure drei isomere Nitrouramidobenzoësäuren erhielt, deren Trennung ihm mit Hilfe der Baryumsalze gelang, so zwar, dass er die Säure des schwerstlöslichen Baryumsalzes als α-Säure bezeichnete, die sich später als 1-3-6-Derivat herausstellte, die zweite als β, die das Produkt 1, 3, 4 darstellt und als dritte die γ-Nitrouramidobenzoësäure, bei welcher die Nitrogruppe zwischen Carboxyl und Uramidogruppe getreten ist. Durch längeres Kochen der wässrigen Lösungen der drei Dinitrosäuren, welche man umgekehrt durch Nitrieren der Nitrouramidobenzoësäuren erhalten kann (nach Griess), hat Griess die drei entsprechenden Nitroamidobenzoësäuren unter Abspaltung von Kohlensäure und Stickoxydul erhalten, die er dann noch weiter zu den drei Diamidobenzoësäuren mittelst Zinn und Salzsäure reduziert hat, die also nach seiner Bezeichnung folgendermassen konstituiert sind:



α-Diamidobenzoësäure.



β-Diamidobenzoësäure.



γ-Diamidobenzoësäure.

1) Zeitschr. f. Chem. 1868. 389.
2) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1868. 2, 435.
3) Zeitschr. f. Chem. 1868, 275.

Aus der α-Säure hat Griess durch trockene Destillation mit Kalk das bei 140° schmelzende Paraphenylendiamin, auf dieselbe Weise aus der β- und γ-Diamidosäure das bei 99° schmelzende o-Phenylendiamin erhalten, welches von ihm zuerst gefunden wurde.

Einen weiteren Beweis dieser Konstitution lieferte auch Salkowski,[1]) der durch Nitrieren der Anissäure und Ersetzen der Methoxylgruppe durch die Amidogruppe zur Metanitro-Paraamidobenzoësäure gekommen ist, durch deren Reduktion mit Zinn und Salzsäure er die β-Diamidobenzoësäure Griess' erhielt. Diese ist demnach das m-p-Derivat, folglich muss die γ-Diamidobenzoësäure das o-m-Derivat sein und die α-Säure das 1-3-6-Produkt (Karboxyl bei 1).

Neben diesem von Griess vorgezeichneten Wege zur Darstellung der Diamidobenzoësäure (1, 2, 3) stand ferner der zur Verfügung, der von Rieche[2]) angegeben ist. Dieser geht vom m-Nitrobenzaldehyd aus, reduziert diesen zum Amidobenzaldehyd, ersetzt durch Diazotieren die Amidogruppe zunächst durch die Hydroxyl-, diese dann durch die Methoxylgruppe. Durch Nitrieren dieses Körpers erhält er zwei Mononitroderivate und zwar das o- und p-Produkt (in bezug auf die Aldehydgruppe), deren Trennung ihm durch Destillation mit Wasserdampf gelang. Mit Kaliumpermanganat oxydierte er dann die Aldehydgruppe zur Karboxylgruppe, ersetzte durch Einwirkung von Ammoniak im eingeschlossenen Rohr bei 180° die Methoxylgruppe durch die Amidogruppe und erhielt so die Nitroamidobenzoësäuren, deren Reduktion mit Zinn und Salzsäure vorgenommen werden konnte.

Ein dritter Weg war durch Kayser[3]) vorgezeichnet, der von der m-Amidobenzoësäure ausgeht, dieselbe acetyliert, beim Nitrieren derselben zwei Mononitroderivate erhält — bei beiden ist die Nitrogruppe in die Orthostellung zur acetylierten Amidogruppe gegangen — und dieselben zu Nitroamidosäuren durch Kochen mit Baryumhydroxydlösung verseift.

Hübner[4]) hat fernerhin die 3-Nitro-2-Aminobenzoësäure erhalten durch Behandeln von 3-Nitrosalicylsäureester mit Ammoniak bei 130—160°, durch deren Reduktion die 1-2-3-Diamidobenzoësäure ebenfalls erhalten werden konnte.

---

1) Annalen. 173. 66.
2) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1889, 22, 2352.
3) l. c. 1885, 18. 2915.
4) Annalen 195, 37.

Da die Kayser'sche Methode die beste Ausbeute verhiess, zumal nach den Angaben von Kayser nur zwei Mononitroderivate gebildet werden sollten — die Verfahren nach Rieche und Hübner erschienen zur Darstellung grösserer Mengen unzweckmässig —, so wurde zur Darstellung nach dem von ihm näher beschriebenen Verfahren gearbeitet. Als erstes Ausgangsprodukt diente der m-Nitrobenzaldehyd, dessen Überführung in die m-Amidobenzoësäure zum Teil ausgearbeitet werden musste, die Nitrierung der m-Amidobenzoësäure und die Isolierung der Nitroamidobenzoësäuren war auch noch mit Schwierigkeiten verbunden, so dass die ausführliche Darstellung zunächst behandelt werden soll.

Kayser liefert, indem er zunächst von der p-Acetaminobenzoësäure ausgeht und dieselbe nitriert, später die m-Acetaminobenzoësäure der gleichen Reaktion unterwirft, beide erhaltenen o-Nitroacetaminobenzoësäuren zu Benzimidazolderivaten reduziert und dabei dasselbe m-p-Produkt erhält, zugleich einen weiteren Konstitutionsbeweis der obigen Säuren.

Als erstes Ausgangsmaterial wurde der technisch in grösserem Massstabe gewonnene m-Nitrobenzaldehyd gewählt, der zunächst zur Nitrobenzoësäure oxydiert wurde [1]).

Oxydation des m-Nitrobenzaldehyds zur Säure.

Die Oxydation des Nitrobenzaldehyds zur Säure geschieht nur vollkommen bei Anwendung sehr starker Oxydationsmittel. Trägt man z. B. den Aldehyd in eine wässrige Lösung von Kaliumdichromat und Schwefelsäure, beides im Überschuss, ein und erhält auch mehrere Stunden im Kochen, so erzielt man nur eine verhältnismässig geringe Ausbeute an Säure, nebenbei aber dunkelgrün gefärbte Schmieren (Polymerisation des Aldehyds?), die sich schwer weiter verarbeiten

---

1) Die Höchster Farbwerke, vorm. Meister, Lucius & Brüning, stellten in liebenswürdiger Weise eine beträchtliche Menge des Nitrobenzaldehyds zur Verfügung, wofür ihnen auch an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen werden soll.

lassen. Durch Auskochen derselben auch unter Zusatz von Schwefelsäure wurden nur geringe Mengen Nitrobenzoësäure gewonnen.

Gute Ausbeute erhält man, wenn man nach dem Vorgange Bertagninis[1]) getrockneten und gepulverten Aldehyd in eine konzentrierte Chromsäurelösung einträgt. Bertagnini gibt zwar Kühlung als zweckmässig an, erhält aber doch auch grüne Schmieren; diese werden fast ganz vermieden, wenn man den Glasstutzen, den man nicht zu dickwandig wählt, in eine Kältemischung stellt und darauf achtet, dass die Temperatur während des Eintragens des Aldehyds nicht über $+10^0$ steigt. Man giebt während der Operation häufiger etwas Wasser nach, um gut durchrühren zu können.

Das Reaktionsgemisch bleibt dann vorteilhaft über Nacht stehen; man verdünnt dann stark mit Wasser und saugt die schwach gelblich gefärbten Krystalle von gebildeter Nitrobenzoësäure auf der Nutsche ab. Da dieselbe in kaltem Wasser schwer löslich ist, kann man durch Auswaschen die Chromsäure gut entfernen. Zur weiteren Reinigung löst man das Rohprodukt in verdünnter Natronlauge, filtriert von etwa unangegriffenem Aldehyd ab, der in einer nächsten Oxydation verarbeitet werden kann, und fällt aus der stark verdünnten Lösung des Natronsalzes die Nitrobenzoësäure durch verdünnte Salzsäure als schön weisses krystallinisches Produkt. Unter Innehaltung dieser Bedingungen gewinnt man aus 100 g technischem Aldehyd und 150 g Chromsäure leicht 100—110 g reine Nitrobenzoësäure vom Schmelzpunkt 140—141 °.

Reduktion der m-Nitrobenzoësäure.

Die Reduktion der Nitrobenzoësäure zur Amidosäure mittelst Zinn und Salzsäure, wie sie von Beilstein und Willbrand[2]) angegeben ist, verläuft zwar glatt, aber das Ausfällen des Zinns bei grösseren Mengen des Materials ist sehr langwierig, so dass die Reduktion mit Schwefelammon nach dem Verfahren von Gerland[3]) vorgezogen wurde. Derselbe löst die Nitrobenzoësäure in überschüssigem Ammoniak und leitet in diese Lösung unter beständigem Kochen so lange Schwefelwasserstoff ein, bis sich Schwefel ausscheidet zur Erkennung der Beendigung der Reaktion. Heftiges Stossen der kochenden Lösung kündet auch die Ausscheidung von Schwefel bezw. die Be-

1) Annalen 79, 264.
2) Annalen 128, 265.
3) Annalen 91, 188.

endigung der Reaktion an. Die abgegossene Flüssigkeit wird dann eingedampft und aus der stark konzentrierten Lösung des Ammoniaksalzes der Amidobenzoësäure letztere durch Ausfällen mit verdünnter Essigsäure gewonnen. Von beigemengtem Schwefel wird sie durch wiederholtes Umkrystallisieren aus wenig Wasser gereinigt.

Bei den wiederholten Reduktionen mittelst Schwefelammon wurde häufig eine ähnliche Beobachtung gemacht, die auch Widnmann[1]) angiebt, dass nämlich die Reduktion auf halbem Wege stehen bleibt. Widnmann erhielt ebenfalls neben der in Warzen krystallisierenden Amidobenzoësäure Krystalle, die aus langen Nadeln bestehen. Beim Versuch, dieselben umzukrystallisieren, zeigt sich eine durch ein weissliches Pulver getrübte Flüssigkeit, das grosse Ähnlichkeit mit Schwefel zeigt. Für diese Krystalle wurde allerdings der Schmelzpunkt von 154—155° bestimmt, während Widnmann für dieselben den Schmelzpunkt 193° gefunden hat. Es scheint demnach doch noch etwas anderes vorzuliegen. Widnmann hält diese Krystalle für eine Verbindung von m-Amidobenzoësäure und m-Nitrobensoësäure mit Schwefel. Auf eine nähere Untersuchung wurde nicht eingegangen, sondern derartiges Material bei den folgenden Reduktionen weiter verarbeitet. Man vermeidet derartige intermediäre Produkte, wenn man mit keinem allzugrossen Überschuss von Schwefelammon und zugleich nicht allzu konzentriert arbeitet. Statt des richtigen Schmelzpunktes der m-Aminobenzoësäure 173° wurde häufig auch der von 165° gefunden, der sich verschiedenfach auch in der Literatur findet.

Acetylieren der m-Aminobenzoësäure.

Kayser geht bei seinen Nitrierungsversuchen, wie erwähnt, von der acetylierten Amidobenzoësäure aus. Er erhält dieselbe, indem er Amidobenzoësäure mit Eisessig zu einem dünnen Brei anrührt und diesen eine Stunde unter Rückflusskühlung kocht, nach welcher Zeit plötzliches Erstarren, d. h. Ausscheidung des Acetylproduktes, erfolgen soll. Nach diesem Verfahren wurden stets schlechte Ausbeuten erzielt; bedeutend erhöht und die theoretische Ausbeute fast erreicht wird dann, wenn man die Amidosäure mit Eisessig zu einem dünnen Brei anrührt und Essigsäureanhydrid hinzufügt. Die Reaktion unter Bildung des Monoacetylproduktes geht dann sofort von statten, was sich durch eine nicht unerhebliche Erwärmung kennzeichnet.

---

1) Annalen 193, 231.

Man kocht dann zweckmässig noch eine Stunde am Rückflusskühler, wonach die ganze Menge erstarrt. Das ausgeschiedene, schwach gelblich gefärbte Produkt wird mit Wasser zerrieben, auf der Nutsche abgesogen und gut gewaschen. Es zeigt, so dargestellt, schon den Schmelzpunkt 245°, den Kayser für das wiederholt aus Eisessig oder Alkohol umkrystallisierte Produkt angiebt. Übrigens zersetzt sich das Produkt bei 245°, wie Kayser angiebt, nicht, denn das erkaltete Produkt (im Kapillarröhrchen) zeigt, nochmals erwärmt, den gleichen Schmelzpunkt. Man wird sehr gut thun, eine Probe der Waschwässer einzudampfen, um zu sehen, ob sich noch nennenswerte Mengen von Amidosäure der Acetylierung entzogen haben. Beim Eindampfen achte man aber darauf, dass die Amidobenzoësäure bei längerem Trocknen bei 100° leicht sublimiert, trotz des Schmelzpunktes von 173°; sie nimmt häufig beim scharfen Trocknen eine violette Färbung an.

Nitrieren der acetylierten m-Amidobenzoësäure.

Statt 25, wie Kayser vorschlägt, trägt man zweckmässiger zur Erhöhung der Ausbeute nur 20 g gut getrocknetes Acetylprodukt in 70 g höchst konzentrierte Salpetersäure (spez. Gew. 1,52)[1]) ein und achtet darauf, dass die Temperatur bei der Operation nicht über + 5° C. steigt, was man leicht durch Einstellen des kleinen (Erlenmeyer-)Kolbens in eine Kältemischung erreicht. Ist die Salpetersäure durch salpetrige Säure verunreinigt, was sich auch schon durch eine mehr oder weniger gelbe Farbe kennzeichnet, so befreit man sie durch kurzes Aufkochen von der salpetrigen Säure, durch deren Gegenwart die Ausbeute an Nitroprodukt wesentlich herabgedrückt wird. Nach beendigtem Eintragen bezw. Lösen überlässt man das Reaktionsgemisch noch ca. eine Stunde bei Zimmertemperatur sich selbst — bei Anwendung reinen, umkrystallisierten Acetylproduktes ist die Lösung nur schwach rötlich gefärbt, Kayser spricht von einer dunkel gefärbten Lösung — und durch Aufgiessen auf wenig Eis in einem Becherglas scheidet sich der grösste Teil des Nitrierungsproduktes in gelben und weissen Flocken aus. Die Lösung erstarrt dabei fast vollkommen. Die ausgeschiedenen Nitrosäuren werden auf der Nutsche abgesogen und ausgewaschen, aus den Wasch-

1) Für diese Nitrierung hat sich die konzentrierte reine Salpetersäure von Valentiner & Schwarz, chem. Fabrik Leipzig-Plagwitz, vorzüglich bewährt.

wässern, die rotbraun gefärbt sind, scheiden sich schon nach 24 Stunden weitere Mengen von Nitroprodukt aus, von denen Kayser nichts angiebt, die unten näher beschrieben werden sollen.

Von den zunächst erhaltenen Nitrosäuren werden die Baryumsalze hergestellt und zwar ist es geboten, beim Kochen derselben mit im Wasser aufgeschlemmten Baryumkarbonat schon sehr verdünnt zu arbeiten. Kayser giebt darüber nichts an, es wurde aber mehrere Male bei etwas zu konzentriertem Arbeiten ein Teil der Nitrosäuren zersetzt und zwar zeigte es sich, dass die m-Acetylamidoparanitrobenzoësäure leichter angegriffen wird als die isomere o-Nitrosäure. Durch Eindampfen der Lösungen der Baryumsalze, das man so lange fortsetzt, bis sich eine erhebliche gelbe Krystallhaut auf der Oberfläche abgeschieden hat und völliges Erkaltenlassen, scheidet sich das Baryumsalz des m-p-Produktes vollständig aus. Die restierenden Laugen, die noch schwach gelblich gefärbt sind, enthalten das Baryumsalz der m-o-Säure.

Zur Eliminierung der Acetylgruppe kocht man die Lösung beider Baryumsalze mit einer nicht zu konzentrierten Lösung von Baryumhydroxyd. Auch hier ist es dringend geboten, sehr verdünnt zu arbeiten, worüber Kayser auch keine Angaben macht; zu wiederholten Malen verriet ein intensiver Ammoniakgeruch und eine bläulichrote Färbung, dass eine Zersetzung eingetreten war. Diese verläuft jedenfalls im gleichen Sinn wie die, welche Salkowski[1]) für die Einwirkung von starker Kalilauge auf m-Nitro-p-Amidobenzoësäure angiebt, bei der auch Ammoniak abgespalten wird. Auch Griess hat aus seinen oben beschriebenen drei Nitroamidobenzoësäuren durch Kochen derselben mit konzentrierter Kalilauge die entsprechenden Oxynitrosäuren unter Abspaltung von Ammoniak gewonnen[2]).

Das überschüssige Baryumhydroxyd wird in der noch heissen Lösung durch Einleiten von Kohlensäure entfernt und von dem abgeschiedenen Baryumkarbonat abfiltriert. Aus dem Filtrat des m-p-Produktes kann die m-Amido-p-Nitrobenzoësäure schon in der Wärme durch verdünnte Salzsäure gefällt werden, da dieselbe auch im heissen Wasser sehr schwer löslich ist; das Filtrat des o-m-Produktes muss so stark eingedampft werden, bis sich beim Erkalten eine reichliche Ausscheidung von orangeroten Nadeln des Baryumsalzes dieser Säure zeigt; aus der lauwarmen Lösung dieses Salzes fällt ein Teil der

1) Annalen 173, 55.
2) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 11, 1734.

Säure durch Zusatz von verdünnter Salzsäure, ein weiterer Teil beim Abkühlen aus. Zunächst bildet sich häufig eine gelb gefärbte Lösung, aus der die Säure oft schwer ausfällt. Man erreicht das Ausfällen häufig durch Zusatz einiger Tropfen rauchender Salzsäure und Hinzufügung eines Krystalls (eventuell aus einer Reagierrohrprobe). Häufig tritt dann momentane Ausscheidung des krystallinischen Produktes ein. Dasselbe ist oft etwas dunkler und manchmal etwas heller gefärbt. Auf Krystallwassergehalt beruht diese Erscheinung nicht, denn es wurde beobachtet, dass beide Variationen längere Zeit bei 100° getrocknet Gewichtskonstanz zeigten. Den letzten Teil der Säure kann man durch Ausschütteln mit Äther gewinnen.

Die von Kayser für diese beiden Säuren angegebenen physikalischen Eigenschaften stimmen mit den von Griess beobachteten überein, welch' letzterer allerdings nichts über Schmelzpunkte angiebt. Die Angaben von Kayser wurden bestätigt gefunden, nach welchen die m-p-Säure bei 294°C. schmilzt bezw. sich bei dieser Temperatur, ohne zu schmelzen, zersetzt, während die o-m-Säure bei 156 - 157°C. schmilzt zu einem intensiv roten Öl, welches Griess auch beobachtet hat. Diese rote Schmelze kann auf dem Platinblech leicht beobachtet werden und so zur Auseinanderhaltung der beiden Säuren dienen. Für die o-m-Säure wurde auch häufig der Schmelzpunkt 146° beobachtet.

Beim Eindampfen der Lösung des Baryumsalzes der m-p-Säure wurde letzteres häufig in den schön ausgebildeten, derben und goldgelben Prismen erhalten, welche Griess in seiner Abhandlung auch erwähnt.

Schon durch die Beobachtung Griess' wurde der Gedanke nahe gelegt, dass bei der Nitrierung von acetylierter Amidobenzoësäure nicht nur die zwei Nitroprodukte Kaysers erhalten werden. Durch fraktionierte Ausfällung der Baryumsalze der oben beschriebenen Hauptmenge des Nitroproduktes ist es allerdings nicht gelungen, eine weitere Nitrosäure zu erhalten, wohl aber fiel, wie schon erwähnt, aus den Waschwässern der abgenutschten zwei Säuren, d. h. einschliesslich der gesammten Menge unveränderter Salpetersäure nach ca. 24 Stunden beim Stehen bei gewöhnlicher Temperatur ein rotbraun gefärbtes Produkt aus. Dasselbe wurde abgenutscht, ausgewaschen und auf Thon getrocknet. Aus Wasser liess es sich leicht umkrystallisieren und das Bild unter dem Mikroskop zeigte, dass mindestens zwei verschiedene Produkte vorlagen, es zeigten sich deutlich einerseits rotbraune kleine Nädelchen, die zu verfilzten,

kugeligen Aggregaten vereinigt waren und daneben gelbe, undeutlich ausgebildete Blättchen.

Eine Stickstoffbestimmung in diesem aus Wasser umkrystallisierten, eine Stunde bei 100° und 24 Stunden im Vakuumexsikkator über konzentrierte Schwefelsäure getrockneten Produkt, zeigte, dass ebenfalls isomere Mononitroderivate der acetylierten Amidosäure vorlagen.

0,1889 g Substanz gaben 22,2 ccm Stickstoff bei 17° C. und 717 mm Druck.

Für $C_6H_3\begin{cases}COOH\\NH\,.\,COCH_3\\NO_2\end{cases} = C_9H_8N_2O_5$ berechnet: 12,50 % N.; gefunden: 12,85 % N.

Eine Trennung dieser Produkte durch Umkrystallisieren aus verdünnter Lösung gelang nicht, da stets die Säuren zugleich ausfielen, auch wurde mit Hilfe der durch Kochen mit Baryumkarbonat dargestellten Baryumsalze keine Trennung erzielt. Bei der Verseifung durch Kochen mit ganz verdünnter Baryumhydroxydlösung wurde eine Trennung erreicht und zwar erwies sich eine der so erhaltenen Nitroaminosäuren als das m-p-Produkt. Wie oben ausgeführt, fällt diese Säure schon aus der heissen Lösung des Baryumsalzes auf Zusatz von Salzsäure nahezu quantitativ aus. Die Identität wurde bewiesen durch den Schmelzpunkt 294° (Zersetzungspunkt), durch das mikroskopische Bild: kleine rotbraune, sternförmig vereinigte Nädelchen oder einzelne mehr gelbe Nadeln, dann auch noch durch eine Stickstoffbestimmung. Die Substanz wurde aus Alkohol (96 %) umkrystallisiert, ¾ Stunden bei 100° im Trockenschrank und zwölf Stunden über konzentrierte Schwefelsäure im Vakuumexsikkator getrocknet.

0,1673 g Substanz gaben 24,1 ccm Stickstoff bei 22° und 721 mm Druck = 15,46 % N.

Berechnet für $C_6H_3\begin{cases}COOH\\NH_2\\NO_2\end{cases} = C_7H_6N_2O_4 = 15{,}38$ % N.

Aus der erkalteten mit Salzsäure versetzten Lösung fielen lange Nadeln (Prismen) aus, die eine weitere Nitroamidosäure darstellten. Die Schmelzpunktsbestimmung ergab 146° C. und aus der Art und Weise wie diese Säure erhalten wurde, lag der Gedanke nahe, dass die Griess'sche α-Säure vorlag, da die γ-Nitroamidobenzoësäure nie aus so verdünnter Lösung erhalten wurde. Es gelang aber zur Beweisführung grössere Mengen dieses Produktes zu sammeln, zu redu-

zieren und es resultierte die γ-Diamidobenzoësäure, für die, wie später gezeigt wird, der Schmelzpunkt 190° gefunden wurde und die, mit Kalk destillert, das o-Phenylendiamin lieferte. Es liegt somit eine Art von Isomerie vor.

In geringen Mengen wurde auch die bei 208° (nach Hübner)[1]) schmelzende symmetrische Nitroamidobenzoësäure isoliert. Leider war aber hier die Ausbeute so gering, dass auf einen weiteren Identitätsbeweis verzichtet werden musste.

Neben diesem Produkte erhielt man häufig Krystallisationen, die den Schmelzpunkt 184° aufwiesen. Die Beweisführung ergab auch hier, dass im wesentlichen γ-Produkt vorlag, denn das nach der Reduzierung und Destillation erhaltene Diamin zeigte ebenfalls den Schmelzpunkt 99—100°.

Bezüglich der Ausbeuteverhältnisse bei dieser Nitrierungsmethode sei angefügt, dass aus 100 g Acetylamidobenzoësäure ca. 50 g o-m- und 15 g p-m-Nitroamidobenzoësäure gewonnen werden können.

Bemerkenswert erscheint die Beobachtung, dass alle erhaltenen Nitroamidosäuren in zwei Formen unter dem Mikroskop erschienen. Wie oben schon erwähnt, fiel diese Erscheinung zuerst bei der γ-Nitroamidobenzoësäure auf, welche oft in etwas dunklerer Farbe erhalten wurde als für gewöhnlich, und bei der die zwei Schmelzpunkte von 146° und 156°C. beobachtet wurden, aber auch die anderen Säuren wurden in einer gelben und in einer mehr rötlichen Farbe unter dem Mikroskop beobachtet, wobei die Krystallformen auch ein wenig verändert schienen.

Reduktion der Nitroamidobenzoësäuren.

Bei der Reduktion der Nitroamidobenzoësäuren zu den entsprechenden Diamidobenzoësäuren verfährt man so, dass man etwas mehr als zwei Gewichtsteile Zinn mit konzentrierter Salzsäure zusammenbringt, einige Zeit stehen lässt und dann langsam die getrocknete Nitroamidobenzoësäure einträgt. An der Entfärbung kann man den Gang der Reaktion verfolgen. Das Gemisch erwärmt sich, jedoch nicht zu sehr, wenn man mit dem Eintragen langsam vorgeht. Beim Erkalten scheiden sich die Zinndoppelsalze der Diamidobenzoësäuren aus, sie werden durch Hinzufügung von Wasser unter gleichzeitigem Erwärmen in Lösung gebracht und diese Lösung wird dann von unangegriffenem Zinn oder dessen ungelöst zurückbleibenden Ver-

1) Annalen 222, 81.

unreinigungen abfiltriert. Das Filtrat verdünnt man stark mit Wasser und fällt daraus das Zinn mittelst Schwefelwasserstoff unter gleichzeitigem Erwärmen auf dem Wasserbad aus. Um aus der so erhaltenen Lösung der salzsauren Diamidobenzoësäuren die freie Säure zu erhalten, muss man die Lösung unter möglichstem Luftabschluss abdampfen. Verdampfen auf dem Wasserbad an der Luft bewirkt bald Oxydation der Diamidobenzoësäure, die sich durch Braunfärbung zu erkennen giebt. Zweckmässig verfährt man so, dass man unter vermindertem Luftdruck arbeitet; gleichzeitiges Einleiten von Kohlensäure ist nicht erforderlich. Bei genügender Konzentration scheiden sich die salzsauren Salze der Diamidosäuren aus.

Das salzsaure Salz der γ-Diamidobenzoësäure bildet lange, weisse Nadeln. Die Zusammensetzung entspricht der Formel: $C_7H_8N_2O_2 . HCl$ wie die Analyse ergab. Die Substanz wurde zweimal aus Wasser umkrystallisiert und im Vakuumexsikkator über konzentrierte Schwefelsäure längere Zeit getrocknet. Das Chlor wurde unter Ansäuern mit Salpetersäure, wobei sich Spuren von salpetriger Säure durch Gelbfärbung der Lösung zu erkennen gaben, direkt mit Silbernitrat gefällt, der Stickstoffgehalt wurde durch Verbrennen der Substanz mit Bleichromat nach Dumas ermittelt.

Es gaben: 0,2072 g Substanz 0,1554 g Chlorsilber = 18,53 % Cl.
0,1622 g Substanz 22,4 ccm Stickstoff bei 21 °C. und 724 mm Druck = 14,98 % N.

Berechnet für: $C_7H_8N_2O_2 . HCl$ = 18,83 % Cl und 14,74 % N.

Für die Zusammensetzung des schwer löslichen schwefelsauren Salzes ermittelte Griess die Formel: $(C_7H_8N_2O_2)_2 . H_2SO_4 . 1^1/_2 H_2O$. Es bildet weisse, sehr scharf und regelmässig ausgebildete sechsseitige Tafeln oder Säulen. Es scheint demnach die der Karboxylgruppe benachbarte Amidogruppe ihre salzbildenden Eigenschaften wenigstens unter gewöhnlichen Umständen verloren zu haben.

Im Verlauf dieser Arbeit wird hierauf noch einmal zurückzukommen sein.

Um aus dem salzsauren Salz die freie Säure zu gewinnen, filtriert man das Salz ab, löst es in möglichst wenig Wasser und setzt fein gepulvertes essigsaures Natron oder auch eine konzentrierte Lösung dieses Salzes hinzu; sofort fällt dann die Diamidosäure in weissen, kleinen Nädelchen aus, die abgenutscht werden und mit wenig kaltem Wasser vom essigsauren Natron befreit werden können. Die so erhaltene Säure zeigt den Schmelzpunkt: 190—191 °C., bei welcher Temperatur sie sich zersetzt. Aus heissem Wasser kann sie leicht

umkrystallisiert werden und zwar nimmt sie bei dieser Reinigung häufig eine schwach rötliche Färbung an. Griess schreibt: sie krystallisiert in gelblich-weissen, langen Nadeln.

Auf Zusatz von etwas Eisenchlorid zur salzsauren Lösung der Diamidosäure wurde derselbe braunrote Niederschlag erhalten, den Griess auch beobachtet hat; er zeigt sich unter dem Mikroskop in Flocken ohne krystallinische Struktur. Eine weitere Untersuchung dieses Derivates, höchst wahrscheinlich eines Phenazinderivates, denn der Niederschlag hat genau dasselbe Aussehen wie der, der auf gleiche Weise aus dem salzsauren o-Phenylendiamin erhalten wurde, wurde nicht vorgenommen.

Bestätigt wurde ferner auch die Beobachtung von Griess, dass die Diamidobenzoësäure von Alkohol schwer und von Äther fast gar nicht auch beim Erwärmen aufgenommen wird.

Eine Stickstoffbestimmung der nur einmal aus Wasser umkrystallisierten, darauf eine Stunde bei 100° und 24 Stunden im Vakuumexsikkator getrockneten Säure gab folgendes Resultat:

Es gaben: 0,2092 g Substanz 35,8 ccm Stickstoff bei 18° C. und 718 mm Druck = 18,65 % N.

Berechnet für: $C_7H_8N_2O_2$ = 18,42 % N.

Bei der m-p-Säure verfährt man analog. Der von Salkowski (siehe Seite 12) gefundene Schmelzpunkt dieser Säure von 211° wurde bestätigt. Das salzsaure Salz wird in derselben Weise, wie bei der γ-Säure beschrieben wurde, abfiltriert und dasselbe dann ebenfalls mit essigsaurem Natron zersetzt, worauf die freie Säure als rein weisses Produkt ausfällt, das unter dem Mikroskop undeutliche Blättchen zeigt. Rötlich gefärbte Produkte, wie sie Salkowski beschreibt, werden dann leicht erhalten, wenn man mit essigsaurem Natron zersetzt, ohne die überschüssige Salzsäure zunächst durch Abfiltrieren und wenig Abwaschen entfernt zu haben. In salzsaurer Lösung ist die m-p-Säure ebenso leicht oxydabel wie die γ-Säure. Bezüglich der Ausbeute bei dieser Reduktion mag erwähnt werden, dass dieselbe der theoretisch verlangten nahe kommt, wenn man beim Eindampfen der salzsauren Lösungen in der beschriebenen Weise verfährt.

II. Kondensationsprodukte der γ-Diamidobenzoësäure mit Zuckerarten.

Gluko-γ-Diamidobenzoësäure.

P. Griess und G. Harrow erhalten diese Verbindung dadurch, dass sie die konzentrierten wässrigen Lösungen der beiden Kompo-

nenten und zwar in dem Verhältnis von 1 Molekül Diamidosäure und zwei Molekülen Traubenzucker miteinander mischen, das Gemisch noch mehrere Stunden bei einer Temperatur von 90° lassen und zur Krystallisation eindampfen.

Nach zwölfstündigem Stehen haben sie dann die Krystalle, deren Menge sich auf Zusatz von Alkohol noch vermehrte, von der Mutterlauge getrennt und sie dann verschiedene Male aus Wasser umkrystallisiert.

Bei Innehaltung dieser Bedingungen wurde das Vereinigungsprodukt allerdings auch leicht erhalten, jedoch verdient die Beobachtung doch Beachtung, dass bald Dunkelfärbung des Gemisches eintritt, sowie Ausscheidung des gesamten gebildeten Produktes, dessen Menge sich auf Zusatz von Alkohol nicht vermehrte. Die Ausbeute bei diesem Verfahren in wässriger Lösung ist eine schlechte zu nennen, denn es wird kaum das Gewicht angewandter Diamidosäure an Kondensationsprodukt gewonnen. Nach dem Vorgange Hinsbergs (s. o.) lag es zunächst nahe, die Kondensation in alkoholischer Lösung zu versuchen, denn dieser hat das Kondensationsprodukt von m-p-Diamidotoluol mit Traubenzucker in alkoholischer Lösung und zwar mit nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Alle Versuche aber, die vorliegende Kondensation entweder durch längeres Behandeln auf dem Wasserbade, wie Hinsberg sein Produkt erhalten hat, oder durch längeres Kochen am Rückflusskühler zu erreichen, waren resultatlos. Kochen unter Rückfluss in wässriger Lösung hatte dasselbe Ergebnis wie die Darstellung nach Griess und Harrow. Es wurde zwar auch auf diese Weise das Produkt sehr bald erhalten, doch die Ausbeute war keine bessere.

Das direkt gewonnene Produkt stellt, wie auch Griess und Harrow angeben, schöne, kleine, längliche, silberglänzende, drei bis sechsseitige Blättchen dar, die in der Regel nicht besonders scharf ausgebildet sind. In heissem Wasser sind sie schwer löslich, sehr schwer im kalten und unlöslich in Alkohol und Äther, sowie in den übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln. Was die Umkrystallisation aus Wasser anlangt, so ist dieselbe mit Schwierigkeiten verbunden, auf die die genannten Darsteller nicht gestossen zu sein scheinen. Es wurde häufig beobachtet, dass die Säure sich beim Lösen in Wasser zersetzt, was sich an der eintretenden Dunkelfärbung zu erkennen giebt, und dass sie oft aus der Lösung nicht wieder ausfällt und, wenn man dann die Lösung eindampft, man teilweise zersetztes Produkt erhält. Am besten verfährt man so, dass man das Produkt gleichsam

mit kochendem Wasser in kleineren Portionen auszieht. — Der Schmelzpunkt der Säure, über den die Darsteller nichts angeben, wurde zu 243° gefunden, wenn man gleichmässig und nicht zu rasch erwärmt; zugleich tritt bei dieser Temperatur Zersetzung ein. Bei 235° beginnt der Körper, sich gelb zu färben.

Die von den Darstellern angegebenen chemischen Eigenschaften der Säure wurden bestätigt gefunden. Beim Erhitzen für sich in einem Probierröhrchen schmilzt sie unter gleichzeitiger Zersetzung und unter Abgabe eines nach verbrennendem Zucker riechenden Rauches. Gegen blaue Lackmuslösung zeigt sie schwachsaure Reaktion und zeichnet sich durch ihre grosse Beständigkeit gegen Salzsäure und Barytwasser aus. Ihr Verhalten ist das einer starken Amidosäure, indem sie fähig ist, sich sowohl mit Säuren, als auch mit Basen zu verbinden und zwar ist es hier von besonderem Interesse, dass die Verbindung in verdünnter Essigsäure löslich ist, während die freie Diamidosäure mit Essigsäure unter gewöhnlichen Umständen nicht in Lösung geht. Von den entstehenden salzartigen Verbindungen sagen die Verfasser auch fernerhin schon aus, dass sie sich durch keine grosse Krystallisationsfähigkeit auszeichnen und nur schwierig erhalten werden können.

Dieses scheinbar merkwürdige Verhalten der neuen Säure wurde durch die Bestimmung der Konstitution erklärt.

Nach ihren Analysen haben die Darsteller folgende, oben schon mitgeteilte Bildungsgleichung aufgestellt:

$$C_6H_3\begin{<}\begin{matrix}COOH\\NH_2\\NH_2\end{matrix} + C_6H_{12}O_6 = C_6H_3\begin{<}\begin{matrix}COOH\\NH\\NH\end{matrix}\!\!>CH \cdot CO(CHOH)_3\ CH_2OH +$$

$$+ H_2O + H_2$$

denn die Analyse ergab das Resultat, dass ein Molekül Diamidosäure mit einem Molekül Traubenzucker in Verbindung getreten war unter gleichzeitigem Austritt von 1 Molekül Wasser und 2 Atomen Wasserstoff.

Dieses Resultat wurde zunächst bestätigt durch die Analyse des einmal aus Wasser umkrystallisierten, eine Stunde bei 100° und 24 Stunden im Vacuumexsikkator über konzentrierte Schwefelsäure getrockneten Materials:

0,1606 g Substanz gaben 0,078 g H_2O und 0,2915 g CO_2.

Berechnet für $C_{13}H_{16}N_2O_7$:		Gefunden:
C	50,00 %	49,50 %
H	5,11 %	5,39 %

Bezüglich des Ergebnisses der Analyse sei auf die Schwierigkeit der Reinigung, von der oben die Rede war, hingewiesen.

Es musste versucht werden, den Zuckerrest abzuspalten, um womöglich zu einem bekannten Chinoxalin, Benzimidazol oder ähnlichem stickstoffhaltigen Kern zu kommen. Zunächst wurde versucht, diese Reaktion durch Kochen mit Natronlauge zu erreichen und zwar im Anschluss an die Arbeit von C. J. Lintner[1]): Über die Einwirkung von Alkalilauge auf die Phenylosazone von Di- und Polysacchariden, in welcher nachgewiesen wird, dass durch Kochen mit Natronlauge bezw. Kalilauge Glyoxalosazon gebildet wird. Es wurde zu diesem Versuch die Substanz in überschüssiger Natronlauge gelöst und mehrere Stunden am Rückflusskühler gekocht. Es konnte aber so kein greifbares Produkt erhalten werden; weder zeigte sich direkt eine Ausscheidung noch auf Zusatz von Säuren, Salzsäure, Schwefelsäure und auch Essigsäure.

Die Abspaltung des Zuckerrestes gelang dagegen glatt bei Anwendung von Kaliumpermanganat in saurer und neutraler bezw. alkalischer Lösung. Am besten verfährt man so, dass man die Säure in überschüssiger verdünnter Schwefelsäure löst und gepulvertes Permanganat hinzufügt, ohne dabei zu erwärmen. Es scheidet sich bald Braunstein aus, der in dem Masse, wie er oxydierend wirkt, als schwefelsaures Manganoxydul in Lösung geht; dabei wird ein starker Aldehydgeruch wahrgenommen und zugleich fallen mikroskopisch kleine, weisse Nädelchen aus, die meist zu Büscheln vereinigt sind. Mit dem Zusatz von Permanganat fährt man so lange fort, bis eine schwach rosa Färbung der sonst klaren — d. h. nach völliger Lösung des Braunsteins — Flüssigkeit bestehen bleibt. Schönes, rein weisses Produkt und in nahezu quantitativer Ausbeute wird erhalten, wenn man diesen Versuch, wie angegeben, in der Kälte ausführt und mit dem Zusatz des Permanganats stets so lange wartet, bis der ausgefällte Braunstein gelöst ist. Hierzu sind bei der Oxydation von ca. 2 g etwa zwei Tage erforderlich.

Die erhaltenen Krystallnädelchen stellen eine ziemlich starke Säure dar; sie röten blaue Lackmuslösung, trotzdem sie auch im heissen Wasser nur schwer löslich sind. Sie sind leicht löslich in

1) Chem. Ztg. 1896, 20, Nr. 79.

Alkali und fallen aus der kalten Lösung durch Zusatz von Mineralsäuren und Essigsäure unverändert wieder aus. Unlöslich sind sie fernerhin in Alkohol und Äther; sie können aus verdünnten Säuren, z. B. Salzsäure, umkrystallisiert werden, wenn man die Salzsäure nicht zu konzentriert nimmt und auch nicht zu stark und zu lange erhitzt; erwärmt man dagegen länger und mit konzentrierter Salzsäure, so erhält man nach dem Abkühlen farblose, lange Nadeln, die, wie sich vermuten liess, ein salzsaures Salz darstellen. Der Stickstoffgehalt dieses Produktes wurde zunächst qualitativ nachgewiesen.

Um die Karboxylgruppe abzuspalten und zugleich eventuell einen der oben erwähnten stickstoffhaltigen Kerne nachzuweisen, wurde das Produkt der trockenen Destillation mit gebranntem Kalk unterworfen. Bald nach dem Erwärmen trat ein gelbes Öl auf, welches an den kälteren Stellen des Röhrchens zu einer festen, schwach gelblich gefärbten, krystallinischen Masse erstarrte. Eine Schmelzpunktsbestimmung ergab das Resultat, dass es sich wahrscheinlich um Benzimidazol handelte, denn die Substanz zeigte den, für diesen Körper charakteristischen Schmelzpunkt 167 °C. Zur Identifizierung wurde das Benzimidazol synthetisch durch sechsstündiges Kochen von o-Phenylendiamin und Ameisensäure (spezifisches Gewicht 1,2) nach der Vorschrift von Ladenburg und E. Wundt[1]) dargestellt und das erhaltene Produkt zeigte thatsächlich hinsichtlich seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften die völlige Übereinstimmung mit dem zuerst erhaltenen Produkt. Der Schmelzpunkt war zunächst der gleiche, die Destillation ging bei wenig über 360 ° genau so vor sich, das salzsaure Salz bildete sich genau so und das schwer lösliche Chloroplatinat zeigte unter dem Mikroskop die von Wundt näher beschriebenen Formen. Die Analyse bestätigte die Vermutung, wenn sie auch mit nur wenig Material, das auch nur durch zweimalige trockene Destillation gereinigt war, ausgeführt werden konnte; es war schwach gelblich gefärbt. Es gaben:

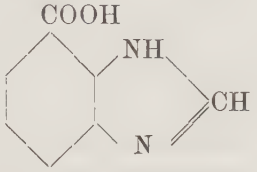
0,0831 g Substanz 0,0422 g H_2O und 0,2172 g CO_2.

Für $C_7H_6N_2$ berechnet:	Gefunden:
H 5,09 %	5,64 %
C 71,19 %	71,27 %

Nach diesem Ergebnis lag es nahe, dass in der durch Behandlung des ursprünglichen Kondensationsproduktes mit Permanganat er-

1) E. Wundt, Dissertation, Kiel 1878.

haltenen Säure eine Karbonsäure des Benzimidazols vorlag und es wurde zunächst versucht, aus Diamidobenzoësäure und Ameisensäure (spezifisches Gewicht 1,2) direkt die Verbindung



zu erhalten.

1 g Diamidobenzoësäure wurde in überschüssiger Ameisensäure gelöst und vier Stunden am Rückflusskühler im langsamen Kochen erhalten. Nach dem Abkühlen zeigte sich keinerlei Ausscheidung des erhaltenen Produktes und es wurde deshalb das Kochen unter Zusatz von etwas Zinkchlorid noch drei weitere Stunden fortgesetzt. Auch darnach trat beim Abkühlen keine Ausscheidung von Krystallen ein. Um die überschüssige Ameisensäure zu entfernen, wurde die Lösung auf dem Wasserbad unter wiederholtem Zusatz von Wasser abgedampft und es trat darauf bald Abscheidung eines grau gefärbten Pulvers ein, welches abfiltriert wurde. Es erwies sich als zinkhaltig. Beim Aufnehmen dieser Substanz unter gleichzeitiger Erwärmung mit Salzsäure ging die Substanz in Lösung und beim Abkühlen schieden sich lange Nadeln aus, die das salzsaure Salz des gebildeten Kondensationsproduktes darstellten. Sie wurden mit essigsaurem Natron zersetzt und es resultierte eine Verbindung, die mit dem Oxydationsprodukt der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure grosse Ähnlichkeit zeigte.

Eine Analyse ergab folgendes Resultat:

0,1647 g Substanz gaben 0,0592 g H_2O und 0,3582 g CO_2.

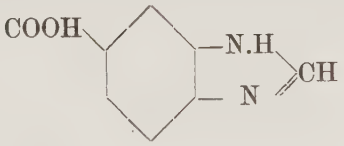
0,1443 g Substanz gaben 22,6 ccm Stickstoff bei 15 °C. und 721 mm Druck.

$C_8H_6N_2O_2$ erfordern:	Gefunden ist:
H 3,70 %	3,99 %
C 59,25 %	59,31 %
N 17,28 %	17,48 %

Eine weiterhin ausgeführte Stickstoffbestimmung des durch Permanganat aus der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure direkt erhaltenen Produktes ergab folgendes Resultat:

0,1445 g Substanz gaben 22,8 ccm Stickstoff bei 15 °C. und 714 mm Druck = 17,37 %.

Eine isomere Säure und zwar die folgender Konstitution:



ist zuerst von Zehra[1]) erhalten worden und zwar durch Reduktion der m-Nitroformyl-p-Amidobenzoësäure, weiterhin auch von Bamberger und Berlé[2]) aus der entsprechenden Methylverbindung durch Oxydation.

Sämtliche von diesen beiden beschriebene Eigenschaften stimmen auch für die o-Benzimidazolkarbonsäure. So wurde das salzsaure Salz durch längeres Erwärmen mit verdünnter Salzsäure erhalten und schied sich aus mässig konzentrierter Lösung in langen, haarfeinen Nadeln aus; das in kaltem Wasser schwer lösliche, mikroskopisch kleine, haarfeine Stäbchen bildende, salpetersaure Salz wurde auf analoge Weise erhalten und das schwefelsaure Salz, das ebenfalls in kaltem Wasser schwer löslich ist, zeigte sich unter dem Mikroskop in Form von kleinen, zu dichten Büschelchen vereinigten Nadeln. Es sei hier aber bemerkt, worauf oben schon hingedeutet wurde, dass sich diese Salze nur dann vollständig bilden, wenn man die Substanz längere Zeit und in der Wärme mit den betreffenden Säuren behandelt; aus der nur kurze Zeit erwärmten Lösung in den Säuren fällt die Substanz zum Teil unverändert wieder heraus. Ein schwer lösliches Chloroplatinat wurde ebenfalls erhalten und zwar beim Mischen des salzsauren Salzes mit Platinchlorid; es bildet kurze, dicke, gelbe Prismen. — Bezüglich der Zusammensetzung dieser Produkte kann wohl auf die analogen Resultate bei der Untersuchung der m-Benzimidazolkarbonsäure von Bamberger und Berlé hingewiesen werden. Die etwas schwierige Bildung der Salze mit den Säuren wird wohl auf die Nachbarstellung der Karboxylgruppe zurückzuführen sein.

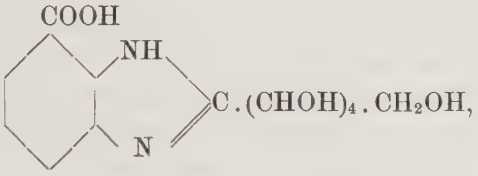
Sämtliche Eigenschaften dieser eben beschriebenen Säure wurden nun auch bei dem Oxydationsprodukt der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure festgestellt.

---

1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1890, 23, 3634.
2) Annalen 273, 328.

Einen charakteristischen Schmelzpunkt hat diese Säure leider nicht, bis 360° ist im Kapillarröhrchen keine Veränderung zu merken. Die Reinigung zum Zweck der Analyse geschah durch Darstellung des leicht löslichen Natronsalzes, Filtrieren der Lösung und Ausfällen der Säure mit verdünnter Essigsäure. Auch kann das salzsaure Salz zweckmässig zur Reinigung herangezogen werden, welches man nach dem Umkrystallisieren wieder mit essigsaurem Natron zersetzt. Die abfiltrierten Krystalle können dann auf Thon vorgetrocknet und ca. eine Stunde bei 100° im Trockenschrank getrocknet werden; längeres Erhitzen bei 100° und Temperaturen bis 120° müssen vermieden werden, da sich sonst die Substanz zersetzt.

Nach diesen Ermittelungen ist es wohl unzweifelhaft, dass die Gluko-γ-Diamidobenzoësäure ein echtes Benzimidazolderivat ist und dass ihr demgemäss folgende Konstitution zukommt:



wenn auch aus ihr durch trockene Destillation mit gebranntem Kalk direkt Benzimidazol nicht gewonnen werden konnte. Ob der der Bildungsgleichung gemäss sich abspaltende Wasserstoff auf die Diamidosäure oder den überschüssigen Traubenzucker einwirkt, hat bislang nicht festgestellt werden können. Aus den Filtraten konnte durch Behandeln mit Alkohol, Äther, Eindunsten im Vakuum und nachheriges Extrahieren mit Alkohol und Äther kein irgendwie greifbares Produkt gewonnen werden.

Durch diese Ermittelung der Konstitution erklären sich auch die von Gries und Harrow schon aufgefundenen Eigenschaften. Die Anhäufung der Hydroxylgruppen dürfte wohl die leichte Löslichkeit der sauren wie basischen Salze der Säure erklären.

Malto-γ-Diamidobenzoësäure.

Bezüglich der Darstellung dieser Säure geben Griess und Harrow an, dass sie sich in ähnlicher Weise bildet wie die Gluko-γ-Diamidobenzoësäure. Bei Innehaltung dieser Bedingungen wurde

aber zu wiederholten Malen das Kondensationsprodukt nicht erhalten. Die ersten Krystalle von Malto-γ-Diamidobenzoësäure wurden beobachtet, als die gemischten konzentrierten wässrigen Lösungen beider Komponenten zwei Stunden im Dampftopf, bei ca. $^3/_4$ at. Überdruck gelassen wurden. Es hatte sich darnach ein dicker Bodensatz mikroskopisch kleiner weisser Nädelchen gebildet, die das von Griess und Harrow angegebene Bild zeigten. Die Ausbeute war jedoch bei diesem Verfahren sehr gering. Etwas bessere Ausbeute wurde erzielt, als die gemischten konzentrierten wässerigen Lösungen ca. 2—3 Stunden am Rückflusskühler gekocht wurden und über Nacht der Krystallisation überlassen wurden. Der Inhalt des Kölbchens war zu einem Krystallbrei erstarrt, der aber wegen der ausserordentlichen Kleinheit der Krystalle nur schwer abgenutscht werden konnte. In ähnlicher Weise wie bei der Kondensation mit der Glukose war das Filtrat auch hier stark dunkel gefärbt. Trotz mehrfach veränderter Konzentrationsverhältnisse und variierter Versuchsbedingungen wurde als Maximalausbeute nur wenig mehr an Kondensationsprodukt gewonnen als das Gewicht angewandter Diamidosäure betrug. Versuche, die Kondensation in alkoholischer Lösung, sowie auch in Pyridinlösung zu erreichen, in welch' letzterem Lösungsmittel die Maltose anscheinend unverändert[1]) löslich ist, führten zu keinem Resultat. Auch konnte in diesem Fall durch Zusatz von Alkohol keine weitere Ausscheidung des Vereinigungsproduktes hervorgerufen werden. Die relativ besten Ausbeuten wurden erhalten, wenn man 10—12 g Maltose in etwa der gleichen Menge Wasser löste (10—12 ccm) und 3 g Diamidosäure eintrug, die sich in der Zuckerlösung allmählich auflösen. In dem gleichen Volumen Wasser würde diese Menge Diamidosäure auch in der Wärme nicht löslich sein. Darnach hält man 2—3 Stunden am Rückflusskühler im Kochen, zweckmässig stellt man das Kölbchen in ein Glycerinbad, um eine Überhitzung an den Wandungen zu vermeiden, und lässt über Nacht stehen. Der Zersetzung der Diamidosäure oder der Maltose bei dem längeren Kochen dadurch vorzubeugen, dass man während der ganzen Kochdauer Kohlensäure durch den Apparat leitet, hatte kein besonderes Ergebnis. Auch wurde versucht, die Vereinigung im geschlossenen Rohr vorzunehmen, das nach Beschickung mit der, die gelöste Diamidobenzoësäure enthaltenden Maltoselösung vier Stunden im nahezu kochenden Wasserbad gehalten wurde; jedoch wurde auch hier nur die gleiche, oben angegebene Ausbeute erzielt und die Mutterlaugen waren gerade so dunkel ge-

1) Von Herrn Prof. Lintner durch Beobachtung der Drehung ermittelt.

färbt. Gleichzeitig wurde bei dem ersten in dieser Weise angestellten Versuch zunächst festgestellt, dass sich ein Überdruck im Rohr gebildet hatte; bei einem weiteren Versuch wurde das gebildete Gas unter Wasser in einem Eudiometerrohr aufgefangen; es erwies sich beim Durchleiten durch konzentrierte Kalilauge als Kohlensäure; der Rest war nicht brennbar, schien also keinen Wasserstoff zu enthalten, so dass damit angenommen werden muss, dass der der Reaktionsgleichung gemäss sich bildende Wasserstoff thatsächlich eine Veränderung der Diamidosäure oder auch der Maltose hervorrufen muss. In welchem Sinne konnte aber auch hier ebensowenig wie bei der Bildung der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure nachgewiesen werden.

Die Mutterlaugen wurden mit Äther gut ausgeschüttelt; beim Abdestillieren desselben resultierten minimale Spuren von Substanz; in Wasser gelöst zeigten sie mit Eisenchlorid eine tiefblauviolette Färbung — Diamidosäure und auch o-Phenylendiamin geben eine rote Färbung —, bei Zusatz von ganz wenig von Millons Reagens (erhalten durch Auflösen von 1 ccm Quecksilber in 9 ccm Salpetersäure, spez. Gew. 1,52, und Verdünnen auf das dopelte Volumen mit Wasser) eine blaue Färbung, die bei der Diamidobenzoesäure auch nicht beobachtet werden konnte. Auf eine nähere Untersuchung dieser Verhältnisse konnte aber wegen der minimalen Mengen an Substanz nicht eingegangen werden.

Die physikalischen Eigenschaften der Malto-γ-Diamidobenzoësäure stimmen mit denen von Griess und Harrow beobachteten überein. Die Substanz ist in heissem Wasser verhältnismässig leicht, in kaltem schwer löslich, in Alkohol, Äther und den übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich. Beim Umkrystallisieren aus Wasser beobachtet man die ähnlichen Erscheinungen wie bei der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure. Man thut auch hier gut, das Produkt nur kurze Zeit mit einer zur Lösung nicht hinreichenden Menge Wasser zu kochen; wendet man etwas zu viel Lösungsmittel an, fällt das Produkt schwer wieder aus und beim Eindampfen zersetzt es sich auch hier zum Teil. Anwendung von Tierkohle ist nicht nötig. Der Schmelzpunkt des mehrfach aus Wasser umkrystallisierten Produktes wurde bei gleichmässiger Erwärmung zu 235° gefunden, wobei gleichzeitig Zersetzung eintritt; bei 226° fängt es an, sich zu bräunen.

Bezüglich der chemischen Eigenschaften stellen schon Griess und Harrow die völlige Analogie mit denen der Gluko-γ-Diamidosäure fest. Nur ist das Produkt natürlich nicht säurebeständig, wie später noch des näheren ausgeführt werden wird.

Die Analyse ergiebt auch hier wiederum, dass ein Molekül Diamidosäure mit einem Molekül Maltose in Verbindung getreten ist. Dies wurde bestätigt, nur wurde gefunden, dass die nur kurze Zeit bei 100° und längere Zeit im Vakuumexsikkator getrocknete Substanz noch ein Molekül Wasser enthält.

Die Analyse ergab folgendes Resultat:

0,0697 g Substanz gaben 0,0375 g H_2O und 0,1181 g CO_2.

$C_{19}H_{26}N_2O_{12} + 1H_2O$.	Berechnet:	Gefunden:
H	5,69 %	5,97 %
C	46,43 %	46,20 %

Das Krystallwasser bei einer Temperatur von 120—130° im Trockenschrank fortzuschaffen, gelang nicht, es wurde dabei ein Teil der Substanz gleichzeitig zersetzt. Als diese zum Teil zersetzte Substanz einer neuen Portion Malto-γ-Diamidobenzoësäure zugesetzt wurde zum Umkrystallisieren, krystallisierte das wasserfreie Produkt aus der erkalteten Lösung, bei dem mehr Krystallblättchen konstatiert wurden, während bei dem direkt erhaltenen Produkt fast nur Nädelchen beobachtet waren.

Eine Analyse dieses Materials gab folgendes Resultat:

0,1490 g Substanz gaben 0,0789 g H_2O und 0,2609 g CO_2.

0,1508 g Substanz gaben 8,5 ccm Stickstoff bei 16° C. und 718 mm Druck.

0,1487 g Substanz gaben 8,2 ccm Stickstoff bei 15° C. und 718 mm Druck.

$C_{19}H_{26}N_2O_{12}$.	Berechnet:	Gefunden:	
H =	5,48 %	5,88 %	
C =	48,10 %	48,01 %	
N =	5,91 %	6,20 %	6,09 %

Die Abspaltung des Zuckerrestes gelang bei dieser Verbindung in gleicher Weise wie bei der vorigen. Arbeitet man auch hier in schwefelsaurer Lösung, so wird in der ersten Phase der Reaktion Dextrose abgespalten; diese Abspaltung ist durch verdünnte Salzsäure in gleicher Weise zu erreichen. Nachgewiesen wurde die Dextrose mit Leichtigkeit durch das bei 202° schmelzende Osazon; dieselbe jedoch quantitativ in der Weise zu bestimmen, dass aus einem Molekül Kondensationsprodukt ein Molekül Dextrose abgespalten wird, ist nicht völlig gelungen. Die Versuchsanordnung war folgende:

0,4906 g Malto-γ-Diamidobenzoësäure wurden in 2,5 ccm Salzsäure, (spez. Gew. 1,125) gelöst, im Messkölbchen (50 ccm) mit Wasser auf-

gefüllt und drei Stunden im kochenden Wasserbad invertiert, darauf mit Natronlauge neutralisiert und auf 50 ccm aufgefüllt. In zweimal je 20 ccm dieser Lösung wurde die Dextrose gewichtsanalytisch mit Fehling'scher Lösung bestimmt; es wurde in beiden Proben genau 0,1260 g reduziertes Kupfer gefunden, welche 0,0642 g Dextrose entsprechen. Aus der angewandten Menge Substanz waren also 0,1605 g Dextrose = 32,71 % erhalten.

Bei der Annahme, dass aus einem Molekül Malto-γ-Diamidobenzoësäure genau ein Molekül Dextrose abgespalten wird, berechnet sich die Prozentzahl 37,9 %.

Es liegt nach diesem Versuch die Annahme nahe, dass ein Molekül Dextrose thatsächlich abgespalten wird, jedoch konnten bei einem analogen Versuch, der mit wasserhaltigem Material angestellt wurde, auch nur ähnlich annähernde Werte ermittelt werden.

Die Abspaltung des übrigen Zuckerrestes mit Hilfe von Permanganat geht dann in ähnlicher Weise vor sich wie bei der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure und es resultiert eine Säure, die äusserlich genau dieselben Eigenschaften zeigt, wie die aus der Glukoseverbindung erhaltene und die bei der trockenen Destillation mit Kalk auch Benzimidazol liefert. Die Analyse des auf dieselbe Weise (mit NaOH lösen und mit verdünnter Essigsäure ausfällen) gereinigten Produktes liess aber sofort erkennen, dass eine andere Substanz vorlag.

0,1784 g Substauz gaben 0,3429 g CO_2 und 0,0532 g H_2O.

0,1559 g Substanz gaben 19,6 ccm Stickstoff bei 19° C. und 721 mm Druck, woraus sich folgende Prozentzahlen ergeben:

H 3,31 % C 52,42 % N 13,70 %

Aus diesen Zahlen berechnet sich mit grosser Annäherung die zusammengezogene Formel $C_9N_2H_6O_4$, die verlangt:

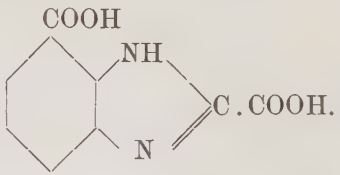
H 2,91 % C 52,42 % N 13,59 %

Die erste Annahme war naturgemäss die, dass dieselbe Monokarbonsäure des Benzimidazols vorlag, wie die, welche bei der Oxydation der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure erhalten wurde, zumal der Nachweis vorlag, dass zunächst Dextrose abgespalten wird, und da die Differenz zwischen der oben ermittelten Formel und der zusammengesetzten Formel der Monokarbonsäure des Benzimidazols $(C_8H_6N_2O_2)CO_2$ oder auch COOH beträgt, lag der Gedanke nahe, dass ein oxalsaures Salz dieser Monokarbonsäure vorlag, zumal aus Dextrose durch Permanganat Oxalsäure gebildet wird, wie wiederholt nachgewiesen

wurde [1]). Diese Annahme erwies sich als trüglich, da weder aus der synthetischen (siehe oben) Monokarbonsäure ein derartiges schwer lösliches oxalsaures Salz gewonnen werden konnte, noch die eventuell vorhandene Oxalsäure nach Abspaltung durch Kochen mittelst Salzsäure mit Chlorcalcium in essigsaurer Lösung nachgewiesen werden konnte.

Bei diesem Versuche wurde aber schon die Schwierigkeit erkannt, mit welcher die erhaltene Säure mit Salzsäure in Lösung geht; es war dazu mehrstündiges Erhitzen am Rückflusskühler erforderlich und erst beim Eindampfen zeigte es sich, dass ein Teil der Substanz salzbildend mit der Salzsäure in Verbindung getreten war und ein anderer Teil noch unverändert war. Diese Erscheinung legte den Gedanken nahe, dass die salzbildende Gruppe — ob die Imidgruppe oder der Stickstoff, muss vorderhand noch unerörtert bleiben — durch die Nachbarschaft von zwei Karboxylgruppen so beeinflusst war, dass ihre basischen Eigenschaften sehr zurücktraten. Eine Titration gab darüber Aufschluss:

0,0715 g wurden in lauwarmem Wasser aufgeschlemmt und mit etwas blauer Lackmuslösung versetzt, die sich sofort intensiv rötete. Zur Neutralisierung verlangte die Menge 7 ccm $\frac{N}{10}$ KOH = 0,0392 g KOH; berechnet wurden für 0,0715 g bei der Annahme, dass zwei Moleküle KOH erforderlich sind: 0,0388 g KOH und darnach lag unzweifelhaft eine Dikarbonsäure von folgender Konstitution vor:



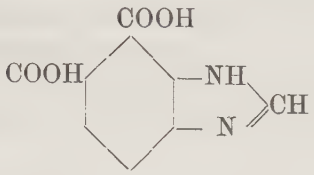
Durch die oben mitgeteilte Analyse wird dies Resultat auch bestätigt.

Eine entsprechende meta-Dikarbonsäure ist ebenfalls schon von Bamberger und Berlé [2]) erhalten. Besonders interessant aber

1) Smolka, Monatsschr. f. Chemie 8, 1. Krutwig, Zeitschr. f. phys. Chemie 2, 787.

2) Annalen 273, 334.

war der Vergleich der obigen Säure, mit der kürzlich von Otto Fischer[1]) erhaltenen Dikarbonsäure folgende Konstitution:



und zwar deshalb, weil Otto Fischer ermittelte, dass die saure Natur der einen Karboxylgruppe so durch den benachbarten Stickstoff, bezw. die Imidgruppe beeinflusst wird, dass zur Neutralisation seiner Säure nur ein Molekül KOH erforderlich ist. Hier ist ein derartiger Einfluss offenbar nicht vorhanden. Vielleicht erklärt sich diese Erscheinung damit, dass die beiden Karboxylgruppen zu der NH-Gruppe oder zum Stickstoff benachbart sind und so die basischen Eigenschaften zurückdrängen. Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass die freie Diamidosäure nur ein Molekül Salzsäure bezw. ein halb Molekül Schwefelsäure unter gewöhnlichen Bedingungen zu binden vermag (siehe oben), was jedenfalls doch nur auf eine Beeinflussung der Amidogruppe durch die benachbarte Karboxylgruppe zurückzuführen ist.

Die Eigenschaften der neuen Säure sind aus dem Vorhergehenden schon ersichtlich. Ein Schmelzpunkt hat bis 360° nicht festgestellt werden können. Im übrigen zeigt sie ganz ähnliche Eigenschaften wie die Monokarbonsäure.

Der Versuch, eventuell in der Maltose-γ-Diamidobenzoësäure die Zuckergruppe durch Kochen mit Natronlauge abzuspalten (siehe oben), schlug ebenfalls fehl. Es trat bei dem längeren Kochen keine wahrnehmbare Veränderung ein, auch reduzierte die späterhin neutralisierte Lösung Fehling'sche Lösung nicht, wohl aber nach dem Erwärmen mit überschüssiger Säure.

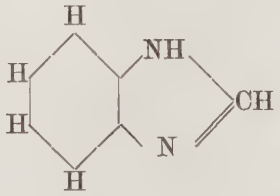
Es war demnach vermutlich die gesamte Maltosegruppe erhalten geblieben, aus der erst durch Erwärmen mit Säure nach dem oben Ausgeführten reduzierende Dextrose abgespalten war. Es erscheint dies allerdings insofern merkwürdig, als sich in dem Maltosemolekül ein leicht angreifbarer Brückensauerstoff vorfinden soll. Wenigstens hat Lintner dem Vorhandensein dieser leicht angreifbaren Stelle

1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1899, 32, 1312.

die Zersetzung der Maltosegruppe durch Natronlauge im Phenylmaltosazon zugeschrieben, während das Phenylglukosazon, dem eine solche Stelle fehlt, auch von Natronlauge nicht angegriffen wurde.

Erwähnt sei auch hier, dass durch direkte trockene Destillation der Malto-γ-Diamidobenzoësäure mit Kalk Benzimidazol nicht erhalten werden konnte.

Die jetzt wohl allgemein angenommene Formel für das Benzimidazol =



lässt für den vorliegenden Fall, dass sich nämlich in o-Stellung eine Karboxylgruppe befindet, den Schluss zu, dass sowohl von den Kondensationsprodukten, wie auch von den aus ihnen mit Permanganat erhaltenen Oxydationsprodukten zwei isomere Verbindungen existieren müssen. Bezüglich der ersteren sei erwähnt, dass sowohl bei der Gluko-, als auch Malto-γ-Diamidobenzoësäure zwei Formen beobachtet wurden, und zwar bei der Glukoseverbindung neben den der Hauptsache nach gebildeten silberglänzenden Blättchen auch kleine Krystallwärzchen und bei der Maltoseverbindung neben den wasserhaltigen Nädelchen die wasserfreien Blättchen; ob dies allerdings durch die angedeutete Isomerie erklärt werden kann, bleibt dahingestellt; bei den daraus erhaltenen Oxydationsprodukten wurden aber stets nur dieselben kleinen Nädelchen unter dem Mikroskop festgestellt.

Bezüglich der Konstitution der Malto-γ-Diamidobenzoësäure kann angenommen werden, dass in dieser Verbindung ebenfalls ein echtes Benzimidazolderivat vorliegt, da die Versuchsbedingungen ähnliche sind wie bei der Darstellung der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure, die Kondensation auch unter Austritt von zwei Wasserstoffatomen stattfindet und in ganz analoger Weise durch Oxydation mit Permanganat ein einfaches Benzimidazolderivat erhalten wird. Dagegen konnte noch nicht festgestellt werden, mit welchem Sauerstoffatom der Maltose die beiden Amidogruppen in Verbindung treten und zwar stehen hier die beiden Erscheinungen in Widerspruch, dass einmal durch Invertierung mittelst Salzsäure glatt Dextrose abgespalten wird und damit

der Gedanke nahe gelegt wird, dass sich Gluko-γ-Diamidobenzoësäure in der Lösung befindet, da doch aus Maltose durch Invertieren zwei Moleküle Glukose gebildet werden, und dass andererseits aus dieser durch weitere Oxydation dieselbe Monokarbonsäure des Benzimidazols gebildet werden müsste.

Der Einwurf ist zurückzuweisen, dass es sich in dem einen Fall um ein Zwischenprodukt handeln könnte, denn es wurden beim Arbeiten in der Kälte und in der Wärme stets diese beiden verschiedenen Säuren glatt gebildet und erhalten. Als ein Beweis dafür, dass der Aldehydsauerstoff der Maltose in Verbindung getreten ist, muss angeführt werden, dass die Kondensationsprodukte Fehling'sche Lösung nicht reduzieren.

Die Frage, weshalb in dem einen Fall die Mono- und im anderen die Dikarbonsäure des Benzimidazols gebildet wird, muss vorläufig eine offene bleiben; die Verschiedenheit der beiden Reaktionen lässt sich mit Hilfe der aufgestellten Formeln für die Dextrose und Maltose nicht erklären.

Isomaltose und γ-Diamidobenzoësäure.

Diese Versuche wurden mit einem Material (Rohisomaltose) angestellt, wie es durch Hydrolyse der Stärke nach C. J. Lintner und G. Düll[1]) mittelst Oxalsäure erhalten war.

Der erhaltene Syrup zeigte ein spezifisches Drehungsvermögen von $\alpha_{[D]} = 150^0$ und ein Reduktionsvermögen von 76, bezogen auf Maltose. Eine weitere Analyse mit Hilfe des Osazons gab folgendes Resultat. Es wurden zunächst ca. 6 g des Syrups in Wasser gelöst und diese Lösung zeigte einen Gehalt an Trockensubstanz von 11,6 %. Diese Lösung wurde so verdünnt, dass die Saccharometeranzeige 5 % betrug. 20 ccm dieser Lösung wurden mit 2 g krystallisiertem Phenylhydrazin und 2 g Essigsäure (50 %) $1^1/_2$ Stunden im kochenden Wasserbad erwärmt, darnach auf 40 ccm mit kochendem Wasser aufgefüllt und als sich keine Ausscheidung zeigte (Abwesenheit von Dextrosazon) mit noch weiteren 40 ccm kochendem Wasser versetzt. Nach dem Erkalten trat reichliche Ausscheidung des gelben Osazons ein, dasselbe wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen auf Thon gepresst und so zwei Stunden bei 100° im Trockenschrank getrocknet. Die Menge betrug 0,387 g und bei der Annahme, dass

1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1895, 28, 1522.

0,6 g Osazon 1 g Isomaltose entsprechen, berechnet sich aus diesen Daten ein Gehalt von 64,5 % Isomaltose in dem Syrup. Der Schmelzpunkt des Osazons, der sich auch nach wiederholtem Umkrystallisieren nicht änderte, lag bei 151—152°.

Die Versuche mit der Einwirkung von γ-Diamidobenzoësäure wurden nun folgendermassen angestellt. Eine verdünnte wässerige Lösung des Syrups, deren Gehalt an Trockensubstanz mit Hilfe des Saccharometers ermittelt war, wurde so stark konzentriert, dass auf ca. 15 ccm 12 g Trockensubstanz kamen, ein Mengenverhältnis, wie es sich bei der Maltosekondensation als günstig erwiesen hatte; und diese Menge wurde mit 3 g Diamidobenzoësäure drei Stunden am Rückflusskühler im Glycerinbad im gelinden Kochen erhalten. Nach dem Erkalten trat weder für sich noch auch auf Zusatz von einigen Kryställchen Maltosekondensationsprodukt Ausscheidung eines Kondensationsproduktes ein. Wohl aber konnte durch Oxydation in schwefelsaurer Lösung mit Permanganat das Oxydationsprodukt erhalten werden, welches sich nach seinen Eigenschaften und auch aus der Analyse als die Benzimidazoldikarbonsäure erwies.

Die Analyse ergab folgendes Resultat:

0,1958 g Substanz gaben 24 ccm Stickstoff bei 17° C. und 726 mm Druck = 13,59 % N.

Berechnet für $C_8H_6N_2O_4$ = 13,59 % N.

Ein fassbares Kondensationsprodukt wurde auch erhalten, als ein Teil des Reaktionsgemisches in 96 % Alkohol tropfenweise gegossen wurde. Es schieden sich Flocken aus, die sich zu Boden setzten und von denen die überstehende Alkoholmenge abgegossen werden konnte. In dieser Substanz konnte aber unter dem Mikroskop nichts Krystallinisches beobachtet werden; es war ein amorphes Pulver, das ausserordentlich leicht in Wasser löslich war und aus dem durch Oxydation mit Permanganat in schwefelsaurer Lösung auch die Benzimidazoldikarbonsäure gewonnen wurde.

Die amorphe Substanz für die Analyse in reinem Zustande zu erhalten, war nicht möglich. Jedenfalls ist aber zu ersehen, dass in der Lösung ein Kondensationsprodukt enthalten war.

Aus dem negativen Ergebnis, dass bei diesem Versuch auch das Maltosekondensationsprodukt in krystallisiertem Zustande nicht erhalten wurde, war der Gedanke schon nahe gelegt, dass eine andere Zuckerart als die Maltose im Syrup vorlag. Diese Annahme sollte durch den folgenden Versuch eine weitere Stütze erfahren.

Es wurde aus dem Syrup eine verdünnte Lösung hergestellt,

welche durch die Saccharometeranzeige einen Gehalt von 11,8 % Trockensubstanz aufwies; diese Lösung (100 ccm) wurde mit 5 g frischer, gut ausgewaschener und abgenutschter Unterhefe gemischt und im Thermostaten bei 30° der Gährung überlassen. Im wesentlichen war dieselbe nach 36 Stunden beendet. Sie verlief wesentlich langsamer, als sie bei der Maltose beobachtet wird. Die Lösung wurde darauf zunächst durch Filtrierpapier, darauf durch ein Asbeströhrchen filtriert und vollkommen blank erhalten; durch Eindampfen wurde der Alkohol verdunstet und darauf das Volumen wieder auf 100 ccm gebracht. Die Saccharometeranzeige betrug 4 %, der vergohrene Zucker (ca. 66 % der Trockensubstanz) wurde durch Maltose ersetzt. Diese Lösung wurde nun wiederum auf ca. 10—12 ccm eingedampft und drei Stunden mit 3 g γ-Diamidobenzoësäure im Glycerinbad am Rückflusskühler gekocht; nach dem Erkalten und Versetzen mit einigen Kryställchen von Malto-γ-Diamidobenzoësäure wurde das Maltosekondensationsprodukt in krystallinischem Zustande erhalten.

Durch das Ergebnis dieses Versuches ist es sehr wahrscheinlich gemacht, dass in dem durch Hydrolyse mittelst Oxalsäure aus der Stärke erhaltenen Syrup keine Maltose enthalten ist, denn sonst hätte der Isomaltosesyrup direkt auch ein krystallisiertes Kondensationsprodukt liefern müssen.[1])

Milchzucker und γ-Diamidobenzoësäure.

Es wurde unter Innehaltung verschiedener Versuchsbedingungen wiederholt eine Kondensation dieser beiden Körper angestrebt, es gelang jedoch nicht, ein krystallisierbares Produkt zu erhalten.

Als bei dem Maltose- und Glukosekondensationsprodukt gefunden wurde, dass die Einwirkung von Permanganat quasi als Reagens für stattgehabte Kondensation angewandt werden kann, wurden die Kondensationsversuche von Milchzucker und γ-Diamidobenzoësäure wiederum aufgenommen. Die Konzentrationsverhältnisse und übrigen Versuchsbedingungen wurden wie bei der Maltose innegehalten und es konnte thatsächlich aus dem Reaktionsgemisch mit Hilfe von Permanganat die Benzimidazoldikarbonsäure erhalten werden. Ein Teil des Reaktionsgemisches wurde mit einigen Kryställchen Malto-γ-Diamidobenzoësäure geimpft und nun krystallisierte nach einiger Zeit das Kondensationsprodukt mit Milchzucker heraus und zwar in Form von wohlausgebildeteten mikroskopisch kleinen, meist dreiseitigen Pyramiden. Nach

1) Vgl. C. J. Lintner, Chem. Ztg. 1897 pag. 753.

der Bezeichnungsweise von Griess und Harrow soll dieses Produkt als Lakto-γ-Diamidobenzoësäure bezeichnet werden. Es konnte aus wenig Wasser umkrystallisiert werden und zeigte darnach dasselbe mikroskopische Bild. Der Schmelzpunkt, unter Zersetzung, lag bei 206° C. Leider war aber die Ausbeute zu gering, als dass noch weitere Untersuchungen mit diesem Kondensationsprodukt angestellt werden konnten.

Versuche zur Kondensation der m-p-Diamidobenzoësäure mit Zuckerarten.

Es wurde wiederholt versucht, auch die m-p-Diamidobenzoësäure mit Dextrose oder Maltose zu kondensieren. Sämtliche dahingehende Versuche ergaben aber kein Resultat und zwar wurde nach der Griess-schen Vorschrift wiederholt gearbeitet, der die konzentrierten Lösungen längere Zeit bei 90° auf einander einwirken lässt, ferner wurde die Kondensation durch längeres Kochen am Rückflusskühler erstrebt und die Lösungen auch den höheren Temperaturen im Dampftopf bei ca. $^3/_4$—1 at. Überdruck ausgesetzt. In alkoholischer Lösung wurden ebenfalls keine Resultate erzielt.

Bei diesen Versuchen trat aber die Dunkelfärbung der Lösung, die ja bei der Darstellung der oben beschriebenen Verbindungen regelmässig beobachtet wurde, schon nach ganz kurzer Zeit ein und da, wie mitgeteilt, bei der Darstellung der Nitroamidosäuren beobachtet wurde, dass die m-p-Säure leichter der Zersetzung unterliegt, wie die 2-Nitro-3-Amidosäure, so liegt die Annahme nahe, dass sich diese leichtere Zersetzung auch auf die Diamidobenzoësäure überträgt.

Zusammenfassung der Resultate.

Die Oxydation des m-Nitrobenzaldehyds zur Säure geht glatt unter Bildung krystallisierter Nitrobenzoësäure vor sich, wenn man die Oxydation in konzentrierter Chromsäurelösung vornimmt und die Temperatur nicht über 10—15° C. bei der Reaktion steigen lässt.

Bei der Reduzierung der Nitrobenzoësäure mittelst Schwefelammon wurden Zwischenprodukte erhalten, die den Schmelzpunkt 154—155° zeigen. Die bei dieser Reduzierung erhaltene Amidobenzoësäure wies häufig den Schmelzpunkt 165° auf.

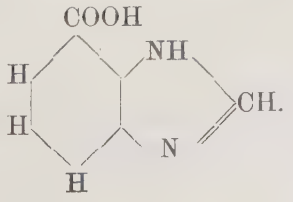
Die Acetylierung der m-Amidobenzoësäure zum Monoacetylprodukt geht glatt vor sich, wenn man die Säure in Eisessig aufschlemmt, Essigsäureanhydrid hinzufügt und eine Stunde am Rückflusskühler im Sieden erhält.

Die Nitrierung der acetylierten m-Amidobenzoësäure zu Mononitroderivaten geschieht mit guter Ausbeute im wesentlichen nach Kaysers Vorschriften, jedoch wurden neben dem o- und p-Produkt (bezogen auf die Karboxylgruppe) auch das symmetrische Nitroderivat bezw. ihr Verseifungsprodukt, die 1-3-5-Nitroamidobenzoësäure mit dem Schmelzpunkt 208° C. nachgewiesen. Neben dem von Kayser gefundenen Schmelzpunkt von 156—157° für die 1-2-3-Nitroamidobenzoësäure wurde auch der von 146° beobachtet. Diese sowie die m-p-Säure wurde unter dem Mikroskop in zwei verschiedenen Formen gesehen. Das 1-3-6-Derivat, dessen Bildung nach den Arbeiten von Griess wohl angenommen wurde, konnte nicht nachgewiesen werden.

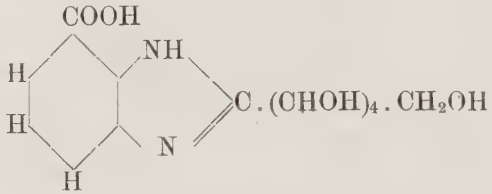
Die Verseifung der Mononitroacetylprodukte ist mit verdünnter Baryumhydroxydlösung vorzunehmen. Es wurde beobachtet, dass nicht allein durch Erwärmen mit konzentrierter Baryumhydroxydlösung, sondern auch schon mit Baryumkarbonat eine Zersetzung unter Austritt von Ammoniak eintritt, die Griess und Salkowski bei Einwirkung von konzentrierter Kalilauge festgestellt haben.

Die salzsauren Lösungen der Diamidobenzoësäuren sind ausserordentlich leicht oxydabel; zur Gewinnung der freien Säuren müssen die Lösungen unter Luftabschluss, zweckmässig im Vakuum (Einleiten von Kohlensäure ist nicht erforderlich) eingedampft werden. Aus den konzentrierten Lösungen der salzsauren Salze werden die Säuren gewonnen dadurch, dass man die salzsauren Salze nach ihrer Ausscheidung in der Kälte abfiltriert, möglichst von Salzsäure befreit und sie dann unter Lösung in wenig Wasser mit festem essigsauren Natron oder einer konzentrierten Lösung dieses Salzes zersetzt. Der Schmelzpunkt der 1-2-3-Diamidobenzoësäure wurde zu 190—191° gefunden. Das salzsaure Salz hat die Formel: $C_7H_8N_2O_2 . HCl$.

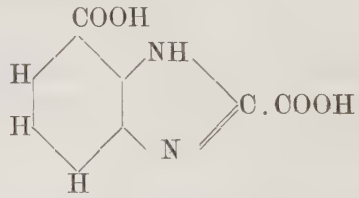
Die Griess'sche Gluko-γ-Diamidobenzoësäure zeigt den Schmelzpunkt 243°. Sie erwies sich als echtes Benzimidazolderivat; es wurde aus ihr durch Oxydation mit Permanganat in saurer Lösung (auch in neutraler bezw. alkalischer Lösung) die Monokarbonsäure des Benzimidazols von folgender Konstitution gewonnen:



Dieselbe Säure wurde auch direkt durch längeres Kochen von Diamidobenzoësäure mit überschüssiger Ameisensäure (spezifisches Gewicht 1,2) unter Hinzufügung von etwas Zinkchlorid erhalten. Die Säure erwies sich betreffs physikalischer und chemischer Eigenschaften als vollständiges Analogon der zuerst von Zehra und später von Bamberger und Berlé erhaltenen und beschriebenen m-Karbonsäure des Benzimidazols. Nur werden die Salze derselben mit Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure etwas schwieriger erhalten, was auf die Nachbarstellung der Carboxylgruppe im Benzolkern zurückzuführen sein dürfte. Die Konstitution der Gluko-γ-Diamidobenzoësäure ist demnach mit grosser Wahrscheinlichkeit:

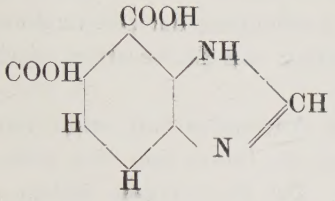


Die Malto-γ-Diamidobenzoësäure bildet sich weit schwieriger als die Glukoseverbindung. Sie wird am besten durch längeres Kochen der konzentrierten Lösungen der Komponenten am Rückflusskühler erhalten. Das zunächst erhaltene Produkt stellt kleine Nädelchen dar, die unter Zersetzung bei 235° schmelzen und ausserdem noch ein Molekül Krystallwasser enthalten. Das wasserfreie Produkt krystallisiert vorzugsweise in Blättchen. Diese Verbindung ist ebenfalls ein echtes Benzimidazolderivat, da ihre Bildung ganz ähnlich erfolgt wie die der Glukoseverbindung. Bei der Oxydation mit Permanganat liefert sie aber nicht, wie zu erwarten steht, dieselbe o-Karbonsäure des Benzimidazols wie die Glukoseverbindung, sondern die Dikarbonsäure folgender Konstitution:



Bemerkenswert ist diese Dikarbonsäure deshalb, weil durch Titration mit $\frac{N}{10}$ KOH zwei Carboxylgruppen nachgewiesen werden

können, während O. Fischer kürzlich in der von ihm erhaltenen Dikarbonsäure folgender Konstitution



durch Titration nur eine Carboxylgruppe nachweisen konnte. Bei der neuen Säure sind die basischen Eigenschaften des Stickstoffs bezw. der Imidgruppe so herabgedrückt, dass z. B. das salzsaure Salz erst durch längeres Kochen mit mässig verdünnter Salzsäure erhalten werden kann. Durch Einwirken von Schwefelsäure und Salzsäure auf die Maltoseverbindung wird Dextrose abgespalten und zwar nahezu in dem Verhältnis, dass aus einem Molekül Maltosekondensationsprodukt ein Molekül Dextrose erhalten wird.

Längeres Kochen mit verdünnter Natronlauge bewirkt keine Veränderung.

Aus einem Zuckersyrup (Isomaltose), wie er durch hydrolytische Spaltung der Stärke mittelst Oxalsäure nach C. J. Lintner und G. Düll erhalten war, konnte kein krystallisierbares Kondensationsprodukt nach längerem Kochen mit γ-Diamidobenzoësäure erhalten werden. Wohl aber wurde durch Oxydation mittelst Permanganat dieselbe Benzimidazoldikarbonsäure gewonnen, wie aus der Malto-γ-Diamidobenzoësäure.

Ein indirekter Beweis dafür, dass in dem Syrup keine Maltose enthalten ist, wurde auf die Weise erbracht, dass die von C. J. Lintner und G. Düll angenommenen Isomaltose vergohren und durch Maltose ersetzt wurde.

Aus diesem Gemenge konnte bei den bekannten Versuchsbedingungen durch Einwirkung von γ-Diamidobenzoësäure die Malto-γ-Diamidobenzoësäure in krystallisiertem Zustande gewonnen werden

Milchzucker und γ-Diamidobenzoësäure vereinigen sich in ganz ähnlicher Weise wie die Maltose mit letzterer. Das Kondensationsprodukt stellt mikroskopisch kleine, wohlausgebildete, dreiseitige Pyramiden dar, die bei 206° schmelzen. Bei der Oxydation mit Permanganat liefert sie dieselbe Benzimidazoldikarbonsäure wie die Malto-γ-Diamidobenzoësäure.

Es gelang nicht, aus der m-p-Diamidobenzoësäure und Dextrose und Maltose bei Innehaltung mannigfach variierter Versuchsbedingungen krystallisierte Kondensationsprodukte zu gewinnen.

Was endlich die Anwendung der γ-Diamidobenzoësäure zur Unterscheidung und Auffindung von Zuckerarten betrifft, so wäre hierüber folgendes anzuführen:

Einer allgemeinen Anwendbarkeit steht entgegen die immerhin schwierige Beschaffung der Säure und die schlechten Ausbeuten an Kondensationsprodukt. Die Hoffnungen, welche man beim Eintritt in die vorliegende Untersuchung hegte, haben sich daher leider nicht in dem gewünschten Masse erfüllt. Andrerseits lässt die Schwerlöslichkeit der Kondensationsprodukte und die damit verbundene verhältnismässig leichte Reinigung, sowie die Beständigkeit die Erwartung zu, dass sie in besonderen Fällen zur Identifizierung der Zuckerarten mit Erfolg herangezogen werden können.

Von besonderem Interesse ist wohl die Beobachtung des Auftretens der Benzimidazolmonokarbonsäure in einem Fall und der Dikarbonsäure bei den Kondensationsprodukten mit der Maltose, Laktose und der von C. J. Lintner und G. Düll angenommenen Isomaltose im anderen Fall bei der Oxydation mit Permanganat. Mit den angenommenen Formeln der Zuckerarten lässt sich diese Verschiedenheit der Reaktion nicht mit wünschenswerter Klarheit in Einklang bringen.